

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. GÜNTER RIEGGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PRÄVALENZ SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT
TIEFER BEINVENENTHROMBOSE/LUNGENEMBOLIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carola Schum

2012

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. GÜNTER RIEGGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PRÄVALENZ SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT
TIEFER BEINVENENTHROMBOSE/LUNGENEMBOLIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carola Schum

2012

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

Prof. Dr. Michael Arzt

Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

29.Juni 2012

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

2. Die Entstehung von thromboembolischen Erkrankungen

3. Auswirkungen einer Schlafapnoe auf das Gerinnungssystem und thromboembolische Erkrankungen

3.1 Thrombozytenfunktion

3.2 Vasokonstriktion

3.3 Plasmatisches System

3.4 Klinische Assoziation von Schlafapnoe und Thrombosen/ Lungenembolien

4. Fragestellung

5. Methoden

5.1 Patientenkollektiv

5.2 Datenerfassung und Messungen

5.2.1 Allgemeiner Fragebogen

5.2.2 Erfassung der Tagesschläfrigkeit

5.2.3 Polygraphie

5.3 Statistische Analyse

6. Ergebnisse

6.1 Baselinecharakteristika

6.2 Prävalenz und Schweregrad schlafbezogener Atmungsstörungen

6.3 Subanalyse der Patienten ohne prädisponierende Faktoren

6.4 Geschlechtsspezifische Subanalyse

6.5 Multivariate Regressionsanalyse mit Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren

7. Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

7.2 Diskussion der Ergebnisse

8. Literaturverzeichnis

9. Danksagung

10. Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| AHI | Apnoe-Hypopnoe-Index |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CO2 | Kohlendioxid |
| EF | Ejektionsfraktion |
| ESS | Epworth Sleepiness Scale |
| FA | Familienanamnese |
| LE | Lungenembolie |
| O2 | Sauerstoff |
| ODI | Oxygen Desaturation Index |
| OP | Operation |
| OSA | obstruktive Schlafapnoe |
| PAP | pulmonal-arterieller Druck |
| RDI | Respiratory Disturbance Index |
| SA | Schlafapnoe |
| SaO2 | Sauerstoffsättigung |
| SBAS | schlafbezogene Atmungsstörung |
| SS | Schwangerschaft |
| TBVT | tiefe Beinvenenthrombose |
| ZSA | zentrale Schlafapnoe |

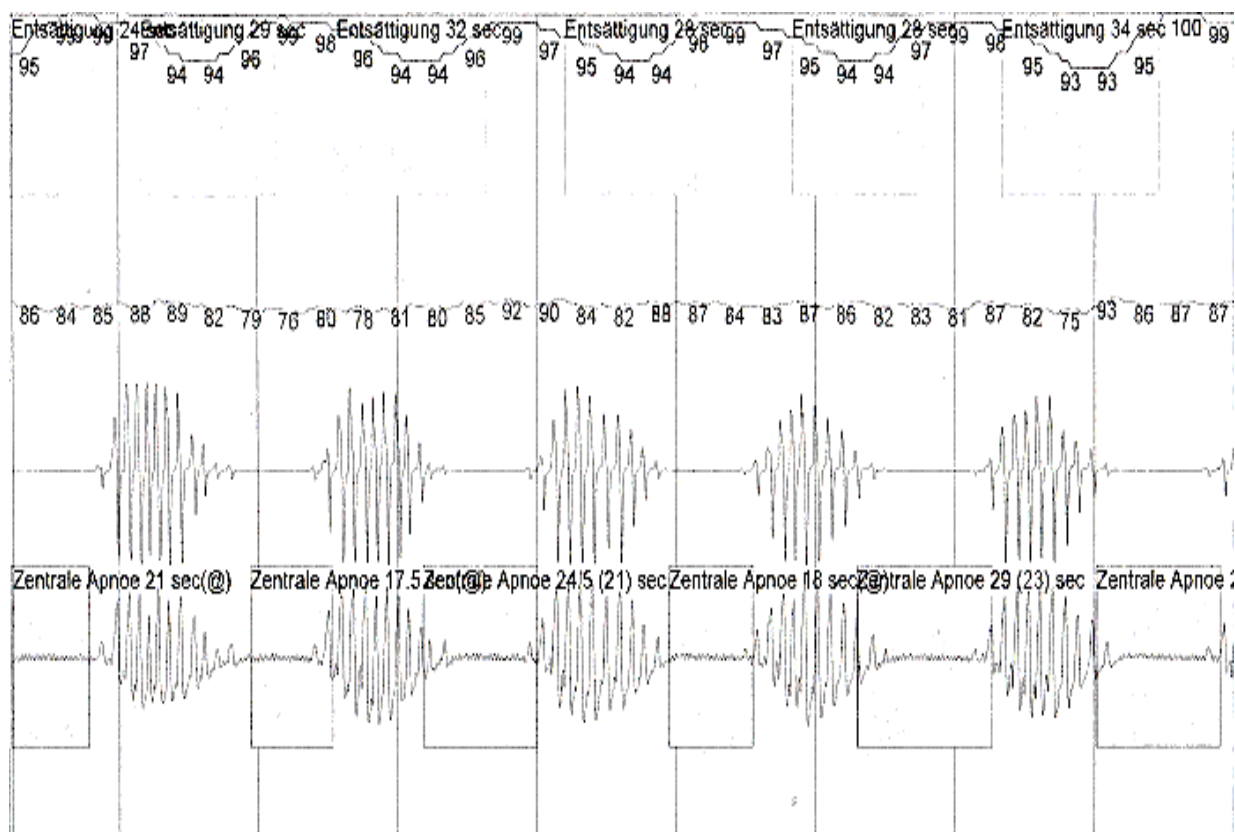
1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Als schlafbezogene Atmungsstörung wird jegliche Art von gestörter Atmung im Schlaf bezeichnet. Dabei kommt es durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu einem Stillstand der Atmung im Schlaf über mehr als zehn Sekunden (Apnoe) oder zu einem um mehr als 50% verminderten Atemfluss (Hypopnoe). In der Folge fällt die Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut ab und es kommt zum Sauerstoffmangel, welcher zu einer Weckreaktion des Körpers (Arousal) führt¹.

Je nach Ursache unterscheidet man zwischen einer obstruktiven und einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung: Die häufigste Störung ist die obstruktive Schlafapnoe. Verschiedene Ursachen führen dabei zu einer kompletten Verlegung der oberen Atemwege während der Nacht. Hierzu zählen neben einem Zuviel an Fettgewebe bei Adipositas, anatomische Veränderungen der oberen Atemwege und ein Kollaps des Pharynx. Aus dem bei der Anspannung der Atemmuskulatur entstehenden stark negativen intrathorakalen Druck und der Tonusabnahme der Pharynxmuskulatur im Schlaf resultiert eine komplette Verlegung der oberen Atemwege während der Nacht und damit ein Sistieren des Atemflusses. Verstärkt wird dieser Effekt durch muskelrelaxierende Substanzen wie Alkohol oder Sedativa. Die Atemanstrengung und damit die Atembewegungen von Thorax und Abdomen bleiben bei dieser Form der Schlafapnoe allerdings erhalten².

Im Unterschied zu den oben genannten obstruktiven Störungen sistiert der Atemfluss beim zentralen Schlafapnoe-Syndrom durch einen fehlenden zentralen Atemantrieb³. Ursache hierfür ist in den meisten Fällen eine verminderte Stimulierbarkeit der zentralen und peripheren Chemorezeptoren. Die Atemmuskulatur bleibt hierbei inaktiv, weshalb es bei dieser Form der Schlafapnoe nicht nur zum periodischen Ausbleiben des Atemflusses kommt, sondern auch der Thorax- und Abdomen-Bewegungen im Schlaf. Es zeigt sich das Muster einer Cheyne-Stokes-Atmung, einem Anstieg und darauf folgenden Abfall der Amplitude des Atemflusses (siehe Abbildung 1). Diese Form der schlafbezogenen Atmungsstörung tritt gehäuft bei kardialen oder neurologischen Grunderkrankungen auf⁴.

Abbildung 1: Polygraphie einer Patientin aus unserer Studie mit einer zentralen Schlafapnoe



Der Atemfluss (=Flow) zeigt den für eine Cheyne-Stokes-Atmung charakteristischen Anstieg und darauffolgenden Abfall bis zur vollständigen Apnoe. Dann beginnt der Atemfluss wieder anzusteigen bis zu einem Maximum. Die Sauerstoffsättigung fällt durch die Apnoe immer wieder von 99% auf 94% bzw. 93% ab.

Beiden Arten der Schlafapnoe gemeinsam ist ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung und ein Anstieg des Kohlendioxids im Blut durch fehlenden Gasaustausch in der Lunge bei Ausfall der Atmung. Dadurch kommt es zur Sympathikus Aktivierung, die die Weckreaktion (Arousal) des Körpers auslöst. Durch diese Abfolge von Ereignissen kann die Schlafarchitektur massiv gestört sein. Der Schlaf wird fragmentiert und wird als nicht erholsam erlebt. Auch beim gesunden Menschen gibt es nächtliche Atempausen. Pathologisch sind mehr als fünf Atempausen pro Stunde Schlaf².

Leitsymptome einer obstruktiven Schlafapnoe sind lautes Schnarchen mit Atempausen und eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit mit Leistungsminderung und erhöhter Einschlafneigung bei monotonen Tätigkeiten, wie zum Beispiel beim Autofahren. Diese prädisponiert zu Unfällen. Bei der Hälfte der Betroffenen besteht zusätzlich eine Störung der Sexualfunktion. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms zählen neben der Adipositas anatomische Gegebenheiten im Nasen-Rachen-Raum, die ein Atemhindernis darstellen (zum Beispiel eine Hyperplasie der Tonsillen), übermäßiger Alkoholkonsum und apnoeverstärkende Medikamente, wie Sedativa und Betablocker. Im Gegensatz zur obstruktiven Schlafapnoe fehlt bei der zentralen Schlafapnoe das laute Schnarchen⁵.

Zur Diagnosestellung einer schlafbezogenen Atmungsstörung dient eine Polysomnographie im Schlaflabor mit Erfassung der relevanten Parameter, wie Atemfluss, Sauerstoffsättigung, Thorax Bewegungen und der Schlafarchitektur. Die Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung wird mittels Epworth Sleepiness Scale erfasst⁶.

Je nach Schweregrad der Schlafapnoe besteht die Therapie in einer Beseitigung von Risikofaktoren, wie zum Beispiel Gewichtsreduktion, Meiden von Alkohol und der operativen Beseitigung von Atemwegshindernissen, oder, bei schwereren Formen der Schlafapnoe, in einer nächtlichen **Continuous Positive Airway Pressure**-Therapie (CPAP). Dabei wird dem Patienten über eine Maske stetig Raumluft mit leichtem Überdruck in den Nasen-Rachen-Raum appliziert, was das dortige Gewebe im Schlaf stabilisiert und offen hält⁷.

2. Die Entstehung von thromboembolischen Erkrankungen

Beim gesunden Menschen sorgen verschiedene Bestandteile des Gerinnungssystems dafür, dass ein physiologisches Gleichgewicht zwischen flüssigem Blut und lokaler Gerinnung des Blutes bei Verletzungen gehalten wird.

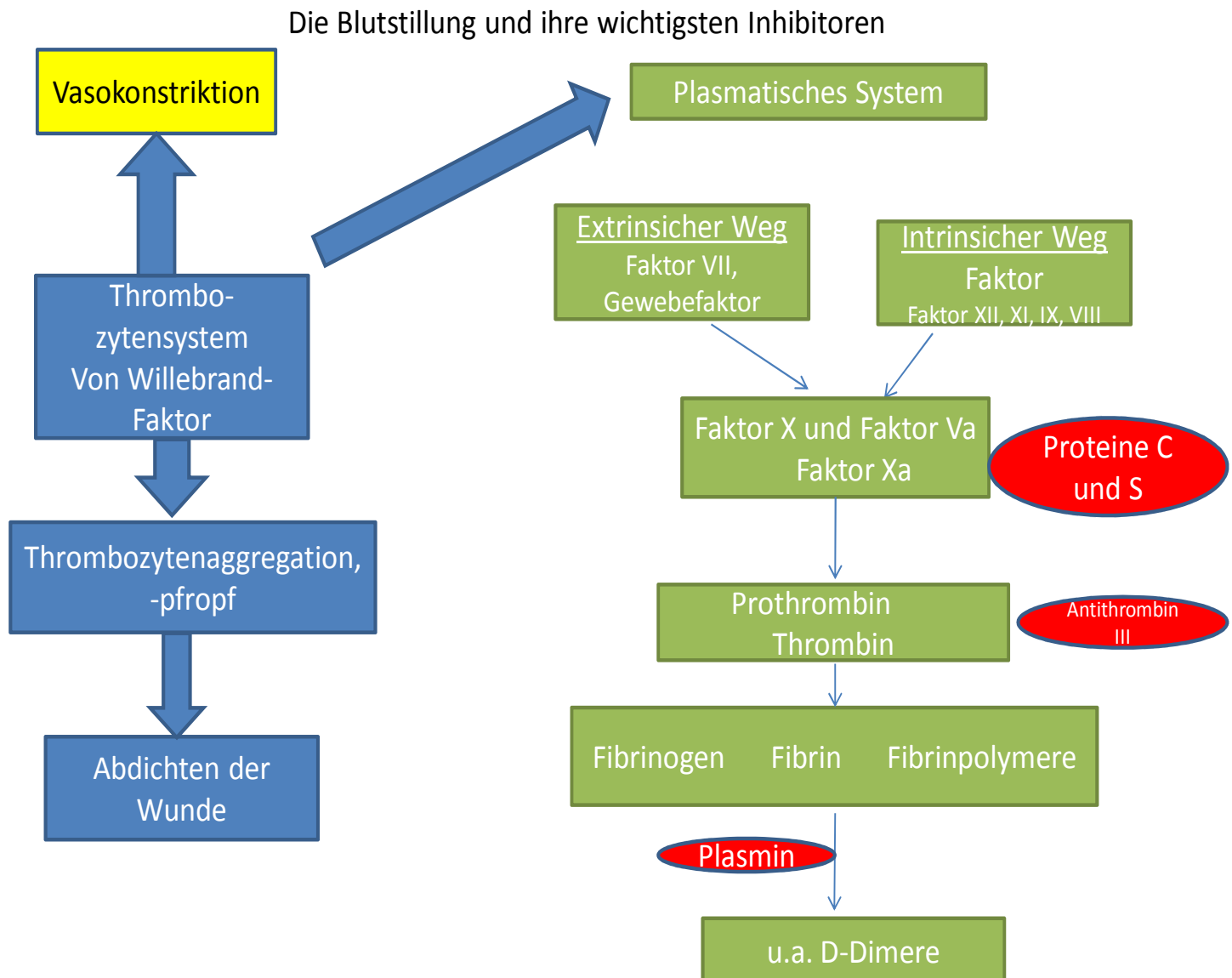
Die physiologische Blutstillung ist auf drei Säulen (Abbildung 2) aufgebaut: der Vasokonstriktion, dem zellulären (Thrombozyten) und dem plasmatischen Gerinnungssystem. Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation werden als primäre, die plasmatische Gerinnung als sekundäre Hämostase bezeichnet. Bei Verletzungen eines Gefäßes kommt es reaktiv und durch die Freisetzung von Mediatoren zur Vasokonstriktion. An der geschädigten Gefäßwand binden Thrombozyten über den von-Willebrand-Faktor an die subendothelialen Kollagenfasern. Dies führt zur Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten. Durch diesen Thrombozytenpfropf wird die Wunde primär abgedichtet⁸. Die Blutplättchen setzen dann im Folgenden Mediatoren frei, die die Vasokonstriktion weiter fördern und das plasmatische Gerinnungssystem aktivieren. Dadurch wird ein Fibrinnetz gebildet, das die Verletzungsstelle dauerhaft verschließt. Dies geschieht kaskadenartig über zwei verschiedene Wege, den extrinsischen und den intrinsischen Weg, denen sich eine gemeinsame Endstrecke anschließt. In beiden Wegen aktivieren Gerinnungsfaktoren durch ihre proteolytische Aktivität weitere Gerinnungsfaktoren (Faktoren I-XII), die in inaktiver Form im Plasma vorhanden sind. Am Ende dieser Abfolge von Reaktionen steht die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin⁹.

Wird zu viel Fibrin gebildet, baut die Protease Plasmin überschüssiges Fibrin zu löslichen Produkten, unter anderem den D-Dimeren, ab¹⁰.

Beim Gesunden verhindern Inhibitoren des Gerinnungssystems eine überschießende Blutgerinnung. Der wichtigste davon ist das Antithrombin III. Es hemmt ebenso wie das Protein C und sein Cofaktor Protein S das plasmatische System (Abbildung 2¹¹).

Eine Störung in einem Teil dieses Gesamtsystems führt zu einer erhöhten Blutungsneigung oder einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes (Thrombophilie) und in deren Folge zu thromboembolischen Erkrankungen. Die sogenannte Virchow Trias begünstigt derartige Komplikationen: Gefäßwandveränderungen, verlangsamte

Abbildung 2: Das Gerinnungssystem



Modifiziert nach Kriz, Rinder et al.¹²

Blutströmung (= Stase) oder eine erhöhte Viskosität¹³.

Operationen oder Traumata führen über eine Gefäßwandverletzung zur Aktivierung des Gerinnungssystems¹³. Eine Blutstase ist die Folge von Immobilisation, Herzinsuffizienz oder längeren Flugreisen¹⁴. Eine Schwangerschaft führt insbesondere über inflammatorische Reize, eine Erhöhung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Gewebstraumatisierung zu einer Thromboseneigung¹⁵. Genetische Mutationen können des Weiteren dazu führen, dass aktivierte Gerinnungsfaktoren nicht gehemmt werden können. Die häufigste derartige Erkrankung ist die APC-Resistenz (Faktor V-Leiden), bei welcher der aktivierte Faktor V nicht durch den aktivierten Protein C-Komplex inhibiert werden kann^{16,17}. Die APC-Resistenz kann angeboren oder durch Antikörper verursacht sein. Eine weitere genetisch bedingte Thrombophilie ist der Antithrombin-Mangel, welcher auch sekundär durch einen Proteinverlust beim nephrotischen Syndrom entstehen kann¹⁸. Ebenso eine Ursache für eine Thromboseneigung kann ein Protein C oder S-Mangel sein, welcher angeboren oder, wie bei der disseminierten intravasalen Gerinnung, erworben sein kann¹⁹. Ein weiterer Risikofaktor für Thromboembolien ist ein Tumorleiden. Tumoren sezernieren Zytokine, die das Endothel schädigen, und setzen prothrombotische und antifibrinolytische Faktoren frei²⁰. Diese Blutgerinnungsneigung kann durch manche Chemotherapeutika noch zusätzlich erhöht werden²¹. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Thrombose oder Lungenembolie wird im klinischen Alltag der Wells Score verwendet (vgl. Tabelle 1)²².

Tabelle 1: Wells Score

| Kriterium | Punkte |
|---|--------|
| Klinische Zeichen einer Thrombose | 3 |
| Differentialdiagnosen weniger wahrscheinlich | 3 |
| Herzfrequenz >100 | 1.5 |
| Immobilisation (>3 Tage)/Operation in den letzten 4 Wochen | 1.5 |
| Z.n. LE/TBVT | 1.5 |
| Hämoptyse | 1 |
| Malignomleiden (aktuell/in den letzten 6 Monaten Therapie, palliativ) | 1 |

Wells Score: Die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE/TBVT ist gering bei <2 Punkten, bei =< 4 Punkten unwahrscheinlich, bei mehr als 4 Punkten wahrscheinlich und bei >6 Punkten hoch.

Eine Hemmung des Gerinnungssystems führt zu einer erhöhten Blutungsneigung. Diese kann angeboren oder erworben sein oder medikamentös aus therapeutischen oder prophylaktischen Gründen erreicht werden. Die wichtigsten Antikoagulantien sind Heparin, Phenprocoumon, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Heparin verstärkt die Wirkung von Antithrombin III, Phenprocoumon hemmt die Gerinnungskaskade und Acetylsalicylsäure und Clopidogrel hemmen die Plättchenaggregation^{23,24}.

3. Auswirkungen einer Schlafapnoe auf das Gerinnungssystem und thromboembolische Erkrankungen

3.1 Thrombozytenfunktion

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ein erhöhtes Risiko für die koronare Herzerkrankung²⁵ und Hirnarterienerkrankungen²⁶ haben. Dies gilt auch für das Risiko, an vaskulären Ereignissen zu versterben²⁷. In diesem Zusammenhang wurden in mehreren klinischen und experimentellen Untersuchungen die Auswirkungen einer schlafbezogenen Atmungsstörung auf das Gerinnungssystem untersucht. Die Ergebnisse lassen auf eine Hyperkoagulabilität des Blutes von Schlafapnoe-Patienten schließen. Es zeigten sich Veränderungen in der zellulären, plasmatischen und endothelialen Gerinnung:

Bei Patienten mit einer nicht therapierten obstruktiven Schlafapnoe steigt die Thrombozytenaktivierung und -aggregation während der Nacht an. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem AHI und der Thrombozytenaggregation²⁸. Hierbei war eine erhöhte Menge von Zelladhäsionsmolekülen und Selektinen im Plasma der Patienten messbar. Die nächtliche Hypoxie und Hyperkapnie scheinen eine vermehrte Stimulation dieser Moleküle zu bewirken²⁹. Zudem führen die Hypoxie und die Aufweckreaktionen während des Schlafs zu einer Sympathikus Aktivierung³⁰. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Plasma-Katecholamin-Spiegels, welcher wiederum zu einer vermehrten Thrombozytenaktivierung und -aggregation führt³¹. Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen morgendlichem Epinephrin-Spiegel und abendlicher Thrombozytenaggregation³².

Die Thrombozytenfunktion spielt jedoch im venösen Stromgebiet eine eher geringe Rolle.

3.2 Vasokonstriktion

Eine erhöhte Vasokonstriktion bei obstruktiver Schlafapnoe könnte auf Gefäßebene die Entstehung von Thrombosen und Embolien begünstigen. Endothelial scheint ein Missverhältnis zwischen dem Vasokonstriktor Endothelin-1³³ und dem Vasodilatator

Stickstoffmonoxid³⁴ zu bestehen. Durch ein Übergewicht von Endothelin-1 kommt es zu einer verstärkten Gefäßkontraktion und damit zu einer verminderten Blutzufuhr zum nachfolgenden Stromgebiet, es kommt zur Stase.

3.3 Plasmatisches System

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Veränderungen im plasmatischen System von Schlafapnoeikern das Risiko für Thromboembolien im arteriellen System erhöhen. Dabei spielt vor allem ein erhöhter Fibrinogenspiegel bei Schlafapnoe-Patienten eine wichtige Rolle in Bezug auf eine Thrombophilie. Ein erhöhter Fibrinogenspiegel ist demnach ein Risikofaktor für die Entstehung vaskulärer arterieller Komplikationen, wie Myokardinfarkt oder Apoplex³⁵. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass die Menge an Fibrinogen positiv mit dem **R**espiratory **D**isturbance **I**ndex (=RDI) und der Dauer der längsten Apnoe von Schlafapnoe-Patienten korreliert. Der RDI ist ein Parameter der Polygraphie und erfasst alle Apnoen von mehr als 10 Sekunden Dauer und die Hypopnoen, zur Berechnung des **A**pnoe **H**ypopnoe **I**ndex (=AHI) werden Apnoen und Hypopnoen in Bezug zur Aufzeichnungszeit gesetzt. Zudem ist der Plasma-Fibrinogen-Spiegel bei niedriger minimaler und durchschnittlicher Sauerstoffsättigung, wie sie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen vorkommt, erhöht. Je mehr Atemaussetzer ein Patient hat und je niedriger seine durchschnittliche nächtliche Sauerstoffsättigung ist, desto höher ist der Plasmaspiegel von Fibrinogen³⁶. Auch die beim Fibrin-Abbau entstehenden D-Dimere konnten bei obstruktiven Schlafapnoeikern vermehrt nachgewiesen werden³⁷. Eine durch erhöhte PAI-1-Aktivität gehemmte Fibrinolyse ist ein weiterer Grund für die Hyperkoagulabilität bei schlafbezogenen Atmungsstörungen³⁸.

Unter CPAP-Therapie geht die erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes wieder zurück, der Fibrinogenspiegel, die Plättchenaktivierung und -aggregation sowie der Katecholaminspiegel bei diesen Patienten sinken wieder bis auf ein Normalniveau³².

Die genannten Untersuchungen beziehen sich vor allem auf das arterielle System, was aber nicht ausschließt, dass genannte Faktoren auch im venösen System zu einer erhöhten Koagulabilität beitragen.

3.4 Klinische Assoziation von Schlafapnoe und Thrombosen/Lungenembolien

Aufgrund der genannten Zusammenhänge zwischen Schlafapnoe und Faktoren, die für eine Hyperkoagulabilität sprechen, könnte für Schlafapnoe-Patienten nicht nur ein erhöhtes Risiko für arterielle, sondern auch für venöse thromboembolische Ereignisse bestehen.

Dennoch gibt es bisher nur wenig Literatur, die den Zusammenhang zwischen thromboembolischen Ereignissen und schlafbezogenen Atmungsstörungen beschreibt. Es existieren drei Studien, die diese Fragestellung zum jetzigen Zeitpunkt untersucht haben. Alle lassen eine erhöhte Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörung bei Patienten mit Lungenembolie/Beinvenenthrombose vermuten, haben jedoch gravierende methodische Schwächen. Arnulf et al. untersuchten 68 Thrombose-/Lungenembolie-Patienten polysomnographisch. Bei 63% dieser Patienten konnte eine obstruktive Schlafapnoe festgestellt werden³⁹. In einem italienischen Schlaflabor wurden 89 Patienten mit der Erstdiagnose einer obstruktiven Schlafapnoe rekrutiert. Davon hatten 5,6% der Patienten bereits vor der Diagnose der Schlafapnoe schon einmal eine tiefe Beinvenenthrombose. Diesen Patienten wurde eine nicht-invasive Atmungsunterstützung angepasst und ihr Verlauf bezüglich Thromboembolien über drei Jahre verfolgt. Es entwickelten nur 2,2% dieser Patienten im Beobachtungszeitraum eine Beinvenenthrombose, 1,1% in deren Folge eine Lungenembolie. Mit diesen Ergebnissen konnte scheinbar ein erhöhtes Risiko von Schlafapnoe-Patienten für Beinvenenthrombosen gezeigt werden. Da es in dieser Arbeit nur einen bzw. zwei Fälle von Beinvenenthrombose/Lungenembolie gab, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar, da diese Ereignisse auch Zufall gewesen sein könnten⁴⁰.

Ein sicherer Zusammenhang zwischen Lungenembolien und Beinvenenthrombosen und schlafbezogenen Atmungsstörungen konnte bis jetzt jedoch noch nicht nachgewiesen werden, da die Ergebnisse dieser bisher existierenden Studien zu diesem Thema aufgrund methodischer Mängel nur begrenzt aussagekräftig sind. Zum einen erfasste keine der Studien präexistente Risikofaktoren für Thromboembolien oder schlafapnoeassoziierte Symptome bei den Patienten, zum anderen gab es in

keiner der Studien eine Kontrollgruppe, mit der man die Schlafapnoe-Prävalenz der Fallgruppe vergleichen konnte. Weitere Schwächen dieser Studien waren das retrospektive Design oder die Tatsache, dass die Erfassung einer schlafbezogenen teilweise nur mittels Fragebögen erfolgte. Keine der Vorgängerstudien erfasste konsequent Komorbiditäten, die mit schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziiert sind^{40,39,41}.

4. Fragestellung

Deshalb entschlossen wir uns zur Durchführung einer prospektive Multizenter-Fall-Kontrollstudie, die sowohl Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen, als auch Symptome und prädisponierende Faktoren einer Schlafapnoe erfasst. Außerdem wurden in unserer Studie die polygraphischen Ergebnisse aus einer Fallgruppe mit thromboembolischem Ereignis und die Prävalenz einer schlafbezogenen Atmungsstörung in dieser Gruppe mit der einer Kontrollgruppe verglichen.

Ziel unserer Studie war es, die Hypothese zu prüfen, dass die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose/Lungenembolie signifikant höher ist, als in einem vergleichbaren Kontrollkollektiv.

5. Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen unserer Studie führten wir eine prospektive, multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit „matched-pairs“ an der Universitätsklinik Regensburg, dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, der Georg August Universität Göttingen und den Sana Kliniken Ostholstein GmbH durch. Im Zeitraum von April 2008 bis Juli 2010 wurden alle Patienten, die mit einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie als Haupt- oder Nebendiagnose an einer der genannten Kliniken stationär behandelt wurden, unabhängig vom Vorhandensein schlafbezogener Symptome oder für Thrombosen prädisponierende Faktoren, angesprochen.

Die Diagnose der Lungenembolie/Beinvenenthrombose erfolgte nach den aktuellen Leitlinien. Diese umfassen zuerst die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit nach dem Wells-Score²² in Kombination mit dem D-Dimer-Test. An bildgebenden Verfahren ist bei der Beinvenenthrombose die Kompressionssonographie Mittel der Wahl, die Phlebographie der Goldstandard bei unklaren Fällen. Die Basisdiagnostik bei Lungenembolien umfasst die Vitalparameter, ein Röntgen Thorax, ein EKG und eine Blutgasanalyse, welche zusammen einen Hinweis auf eine Embolie geben können. Bildgebende Methode der Wahl ist eine Spiral-Computertomographie, der Goldstandard ist eine Pulmonalisangiographie. Gut nachweisen lässt sich eine Lungenembolie auch mit der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie. Eine geringe Rolle in der Diagnostik spielen im Moment die Magnet-Resonanz-Angiographie, die Echokardiographie und die thorakale Ultraschallsonographie⁴².

Einschlusskriterien waren:

- (i) eine gesicherte Lungenembolie oder Beinvenenthrombose
- (ii) Patienten mit oder ohne Sauerstoffpflicht
- (iii) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien waren:

- (i) ein Alter von unter 18 oder über 80 Jahren
- (ii) Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien, die vor mehr als vier Wochen stattgefunden hatten

- (iii) eine hämodynamische Instabilität
- (iiii) eine bereits bekannte Schlafapnoe
- (iiiii) eine vorbekannte Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <50 %

Die Studie wurde als nested Fall-Kontroll-Studie mit „matched-pairs“ durchgeführt. Nested bedeutet Fall- und Kontrollpatient stammten aus einer vorher definierten Kohorte. Jedes der vier Zentren bildete eine Kohorte, daraus wurde ein Fallpatient rekrutiert und diesem aus derselben Kohorte ein Kontrollpatient paarweise zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte nach Alter, Geschlecht und **Body-Maß-Index**. Diese Kriterien wurden in sechs, zwei und fünf festgelegte Kategorien eingeteilt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kategorie Einteilung der Patienten nach Alter, BMI und Geschlecht

| | BMI (kg/m ²) | Alter (Jahre) | Geschlecht |
|-------------|-----------------------------|------------------|------------|
| Kategorie 1 | 15,0-20,0 | 18-30 | weiblich |
| Kategorie 2 | 20,1-25,0 | 31-40 | männlich |
| Kategorie 3 | 25,1-29,0 | 41-50 | |
| Kategorie 4 | 29,1-35,0 | 51-60 | |
| Kategorie 5 | 35,1-50,0 | 61-70 | |
| Kategorie 6 | | 71-80 | |

Jedem Patienten aus der Fallgruppe wurde ein Kontrollpatient zugeordnet, der in allen drei Kriterien derselben Kategorie angehörte. Diese Vergleichsgruppe sollte dasselbe kardiovaskuläre Risikoprofil aufweisen wie die Fallgruppe, um eine Verfälschung des Ergebnisses durch Faktoren, die allein schon ein erhöhtes Risiko für eine schlafbezogene Atmungsstörung bedingen, auszuschließen. Deshalb erfolgte die Rekrutierung der Kontrollgruppe im selben klinischen Umfeld unabhängig vom Vorhandensein Schlafapnoe-assozierter Symptome oder Risikofaktoren für Thromboembolien.

Einschlusskriterien für die Kontrollpatienten waren:

- (i) Patienten mit oder ohne Sauerstoffpflicht
- (ii) das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien waren:

- (i) ein Alter von unter 18 oder über 80 Jahren
- (ii) eine akute oder bekannte stattgehabte Beinvenenthrombose oder Lungenembolie
- (iii) eine hämodynamische Instabilität
- (iiii) eine bereits bekannte Schlafapnoe
- (iiiii) eine vorher bekannte Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <50%

Mit Ausnahme der Herzinsuffizienz erfolgte die Patientenrekrutierung unabhängig von aktuellen Haupt- und Nebendiagnosen.

Den Patienten der Fall- und Kontrollgruppe wurde ein allgemeiner Fragebogen zu anthropometrischen Daten (Alter, Geschlecht, BMI) und zu Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen und thromboembolische Ereignisse vorgelegt. Auch die Verfahren zur leitliniengerechten Sicherung/zum Ausschluss einer Lungenembolie oder Beinvenenthrombose wurden hier vermerkt⁴². Alle Patienten erhielten innerhalb von vier Wochen nach der Embolie/Thrombose eine während einer Nacht ihres stationären Aufenthalts durchgeführte Polygraphie als Screening Methode für eine schlafbezogene Atmungsstörung. Zudem wurde die Tagesschläfrigkeit der Patienten mithilfe des Epworth Sleepiness Score erfasst.

Um zu sehen, ob eine schlafbezogene Atmungsstörung unabhängig von den wichtigsten für Thromboembolien prädisponierenden Faktoren häufiger in der

Fallgruppe auftrat als in der Kontrollgruppe führten wir noch eine Subanalyse durch. Dafür betrachteten wir nur Patienten, die keine OP/Trauma, kein Malignom hatten, nicht immobilisiert waren und keine oralen Ovulationshemmer einnahmen.

Eine weitere Subanalyse umfasste eine geschlechtsspezifische Berechnung der Prävalenz einer schlafbezogenen Atmungsstörung.

5.2 Datenerfassung und Messungen

5.2.1 Allgemeiner Fragebogen

Mit dem in Abbildung 3 gezeigten Fragebogen wurden die Patientendaten, vorhandene Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen, Symptome einer Schlafapnoe und die Untersuchungsergebnisse festgehalten. Zuerst wurden die demographischen Daten des Patienten erfasst: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht und der daraus errechnete Body-Mass-Index: $\text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$. Dementsprechend wurde den Teilnehmern eine Alters-, Geschlechts- und BMI-Kategorie zugeteilt.

In Bezug auf eine schlafbezogene Atmungsstörung wurde nach nächtlichem Schnarchen und nach im Schlaf auftretenden Atempausen gefragt. Als Maß für eine erhöhte Tagesschläfrigkeit wurde der Epworth Sleepiness Score eingetragen.

Bei prädisponierenden Faktoren für Beinvenenthrombose/Lungenembolie wurde das Auftreten folgender Faktoren in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss erfasst (Tabelle 3):

Tabelle 3: in unserer Studie erfasste Risikofaktoren und Diagnostik

| Risikofaktoren | Diagnostik |
|--|--|
| Z.n. Operation/Trauma | Duplex-Sonographie |
| teilweise oder komplette Immobilisation | Phlebographie |
| bekanntes Tumorleiden | CT-Thorax |
| Rauchen | Ventilations-Perfusions-Szintigraphie |
| Schwangerschaft | Echokardiographie (EF, PAP) |
| Orale Kontrazeption | Blutdruck |
| Familiäre Disposition (TBVT/LE bei Eltern, Großeltern, Geschwistern) | Arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse (pH, O ₂ -, CO ₂ -Partialdruck) |
| Z.n. TBVT vor mehr als vier Wochen | |
| Z.n. LE vor mehr als vier Wochen | |

In einem weiteren Teil des Fragebogens wurde bei den Fallpatienten erfasst, ob diese eine aktuelle Beinvenenthrombose oder Lungenembolie oder beides hatten und, anhand des Entlassungsarztbriefes, mit welchen klinischen und bildgebenden Verfahren diese Diagnose gesichert wurde (Tabelle 3).

Wir erfassten die Antikoagulationstherapie der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme und eine bereits bekannte APC-Resistenz.

Da verschieden kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen mit einer Schlafapnoe assoziiert sein können, haben wir nachträglich anhand des Entlassungsarztbriefes noch die wichtigsten kardiopulmonalen Komorbiditäten erfasst: Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Pneumonie und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Die in den vier Zentren erhobenen Daten wurden mittels webbasiertem Fragebogen übermittelt.

Abbildung 3: allgemeiner Fragebogen

| <h2 style="margin: 0;">Prävalenz gestörter Atmung im Schlaf bei Patienten mit Beinvenenthrombose / Lungenembolie</h2> <p style="margin: 5px 0 0 0;">Eine prospektive multizentrische Querschnittsuntersuchung der AG Kreislauf und Schlaf der DGSM</p> <p style="margin: 10px 0 0 0;">Bitte beachten Sie folgende Einschlusskriterien: Alle Patienten, die mit einer akuten Beinvenenthrombose / Lungenembolie ambulant oder stationär im Krankenhaus gesehen werden unabhängig von einer eventuell bestehenden Sauerstoffpflicht. Polygraphie mit / ohne Sauerstoffgabe, falls vertretbar ohne Sauerstoffgabe.</p> <p style="margin: 10px 0 0 0;">Bitte beachten Sie folgende Ausschlusskriterien: Alter < 18 oder > 80 Jahre Thrombose / Embolie älter als 4 Wochen hämodynamische Instabilität (nach klinischer Einschätzung) bekannte Schlaf-Apnoe</p> | | |
|---|---|---|
| Daten des teilnehmenden Zentrums: | | |
| Studien-Zentrum: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Fall-Nr. <input style="width: 50px;" type="text" value="10"/> | Kontroll-Nr. <input style="width: 50px;" type="text" value="20"/> |
| Alter: <input style="width: 50px;" type="text"/> | BMI: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Geschlecht: <input style="width: 50px;" type="text"/> |
| Patientendaten: | | |
| Patienteninitialen: <input style="width: 100px;" type="text"/> | Alter: <input style="width: 100px;" type="text"/> | Geschlecht: <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich |
| Gewicht (in kg): <input style="width: 100px;" type="text"/> | Größe (in cm): <input style="width: 100px;" type="text"/> | Schnarchen beobachtet: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein |
| Epworth Score (0-24): <input style="width: 100px;" type="text"/> | BMI (in kg/m ²): <input style="width: 100px;" type="text"/> | Atempausen beobachtet: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein |
| prädisponierende Faktoren für Beinvenenthrombose/Lungenembolie: | | |
| Z.n. Operation oder Trauma innerh. der letzten 3 Monate: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Immobilisation: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Tumorleiden: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein |
| orale Kontrazeptiva: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Rauchen: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | frühere BVT: <input type="radio"/> ja, <input style="width: 50px;" type="text"/> (Jahr) <input type="radio"/> nein |
| familiäre Disposition: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Schwangerschaft: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | frühere LE: <input type="radio"/> ja, <input style="width: 50px;" type="text"/> (Jahr) <input type="radio"/> nein |

Abbildung 3 (Fortsetzung): allgemeiner Fragebogen

| Diagnosesicherung der Beinvenenthrombose/Lungenembolie: | | |
|---|---|---|
| Datum: <input type="text"/> [dd.mm.yy] | aktuelle BVT: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Blutdruck: systolisch <input type="text"/> mmHG diastolisch <input type="text"/> mmHG |
| Duplex: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | aktuelle LE: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | BGA mit Sauerstoff: <input type="text"/> l / min |
| CT-Thorax: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Phlebographie: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | PO2 <input type="text"/> mmHG PCO2 <input type="text"/> mmHG |
| Echo: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | Ventilations-Perfusions- Szintigraphie: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein | |
| <input type="text"/> EF des LV in % <input type="text"/> systolischer PA-Druck in mmHG | | Kommentar: <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div> |

5.2.2 Erfassung der Tagesschläfrigkeit (Abbildung 4)

Allen Patienten wurde zur Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit die Epworth Sleepiness Scale vorgelegt. Hierin sollten die Patienten retrospektiv anhand einer Skala von 0-3 einschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit sei, dass sie in den genannten acht Alltagssituationen ungewollt einnicken würden. Pro Situation wurden je nach Skalenwert zwischen 0 und 3 Punkten verteilt, wobei es pro Einzelantwort drei Punkte für eine hohe Wahrscheinlichkeit gab. Insgesamt waren somit 24 Punkte möglich. Ungeachtet anderer Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung liegt eine Punktzahl bis 7 im Normbereich. Bei einer Punktzahl von über 10 spricht man von einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Eine Punktzahl von 2 oder 3 bei den Situationen Gespräch mit Anderen, beim Fahren eines Autos, beim Lesen im Sitzen, als Beifahrer im Auto bei einer einstündigen Fahrt ohne Pause oder ein sehr hoher Gesamtscore zeugt von einer krankhaft erhöhten Tagesschläfrigkeit. Der diagnostische Wert der Epworth Sleepiness Scale ist eher gering, die Scale eignet sich aber gut als Screening Methode⁴³.

Abbildung 4: Epworth Sleepiness Scale

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

| Situation | Wahrscheinlichkeit einzunicken |
|--|-----------------------------------|
| Im Sitzen lesend | ① ② ③ |
| Beim Fernsehen | ① ② ③ |
| Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag) | ① ② ③ |
| Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause | ① ② ③ |
| Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen | ① ② ③ |
| Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten | ① ② ③ |
| Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen | ① ② ③ |
| Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen | ① ② ③ |
| Bitte nicht ausfüllen | |
| Summe | |

5.2.3 Polygraphie

Bei allen Patienten wurde innerhalb der ersten vier Wochen nach Diagnosestellung der Beinvenenthrombose oder Lungenembolie während einer Nacht ihres stationären Aufenthalts oder ambulant nach Entlassung ein Screening auf nächtliche Atmungsstörungen durchgeführt. Dies geschah mittels Polygraphie (Gerät Stardust, Firma Respirationics, Herrsching). Das Gerät wurde den Patienten von Fachpersonal angelegt oder die Patienten legten es nach Einweisung in die fachgerechte Gerätenutzung selbst an. Es wurde mittels eines Brustgurtes am Sternum befestigt. Zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Nacht wurde ein Pulsoxymetriegerät am Finger des Patienten befestigt. Die Aufzeichnung des nasalen Luftflusses und des Schnarchens erfolgte durch eine nasale Sauerstoffbrille. Zur Unterscheidung zwischen obstruktiver und zentraler Schlafapnoe wurden die Thorax Bewegungen des Patienten aufgezeichnet. Aus den Messungen des Gerätes wurden die Anzahl der Apnoen und der Hypopnoen pro Stunde Aufzeichnungszeit berechnet, bezeichnet als **Respiratory Disturbance Index**. Eine Apnoe war definiert als ein Sistieren des Atemflusses von mehr als 10 Sekunden, eine Hypopnoe als eine Verminderung des nasalen Luftstroms von mehr als 50% oder ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% über 10 oder mehr Sekunden. Eine Apnoe bei erhaltenen Thorax- und Abdomen-Bewegungen wurde definitionsgemäß als obstruktive Apnoe gewertet, beim Fehlen dieser Bewegungen als zentrale Apnoe⁴⁴. Eine Schlafapnoe diagnostizierten wir bei fünf oder mehr Hypopnoen/Apnoen pro Stunde Schlaf ($RDI \geq 5$). Lagen sowohl zentrale als auch obstruktive Apnoen vor, gingen wir bei einem Anteil von mehr als 50% obstruktiver Apnoen von einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom aus. Eine leichte Schlafapnoe diagnostizierten wir bei ≥ 5 , eine mittelgradige bei ≥ 15 und eine schwere Schlafapnoe bei ≥ 30 Atemereignissen pro Stunde Schlaf. Ein weiterer relevanter Parameter war die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen pro Stunde Schlaf: der ODI (**OxygenDesaturationIndex**). Eine Entsättigung ist definiert als ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 4%. Aus der Pulsoxymetrie notierten wir noch den niedrigsten Sättigungswert und berechneten die durchschnittliche Sauerstoffsättigung während der ganzen Aufzeichnung. Hierbei war auch wichtig, ob die Untersuchung mit oder ohne

Sauerstoffzufuhr durchgeführt wurde⁴⁵.

5.3 Statistische Analyse

Die Daten aus allen vier Zentren wurden gesammelt und zentral an der Universität Regensburg ausgewertet. Als Statistikprogramm zur Berechnung der jeweiligen Ergebnisse verwendeten wir PASW-Statistics (Version 18, 2010, New York). Kontinuierliche Variablen (Alter, BMI, ESS, ODI, RDI, mittlere und minimale Sauerstoffsättigung) berechneten wir mit Hilfe des t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests. Die Ergebnisse daraus werden im Folgenden als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Die Auswertung der diskreten Variablen (Geschlecht, Schnarchen, prädisponierende Faktoren, Art der Schlafapnoe) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Als statistisch signifikant bezeichnen wir Werte mit einem zweiseitigen p-Wert von $<0,05$.

Wir führten eine multivariate Analyse durch, um den Grad der Assoziation zwischen unabhängigen Variablen und den Zielvariablen zu testen. Um die Stärke des Zusammenhangs zu überprüfen, wurde die Odds Ratio verwendet. Das Signifikanzniveau testeten wir im 95% Konfidenzintervall. Signifikante Variablen aus der univariaten Analyse wurden zu einer schrittweisen multivariaten Regressionsanalyse herangezogen. Folgende unabhängige Variablen wurden in das Modell eingeschlossen: mittelgradige Schlafapnoe ($RDI \geq 15$), Zustand nach Operation/Trauma, Immobilisation, Malignom und positive Familienanamnese für tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenembolien.

6. Ergebnisse

6.1 Baselinecharakteristika

Insgesamt wurden 100 Patienten mit Lungenembolie/Beinvenenthrombose und 109 Patienten ohne thromboembolisches Ereignis zwischen April 2008 und Juli 2010 hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie überprüft. Davon wurden 82 Fall- und 82 Kontrollpatienten in die Studie eingeschlossen. Fälle und Kontrollen wurden 1:1 gematcht nach Alter, BMI und Geschlecht. 10 Fallpatienten wurden aufgrund von fehlender Einverständniserklärung (5 Patienten), fehlender Polygraphie (3 Patienten), einer bereits bekannten Schlafapnoe (2 Patienten) oder fehlendem Kontrollpatienten (n=3) ausgeschlossen. Bei den Kontrollpatienten konnten 21 Patienten nicht an der Studie teilnehmen, weil sie bereits eine Thrombose/Embolie (5 Patienten) oder eine Schlafapnoe (1 Patient) hatten oder eine Polygraphie nicht durchführbar war (1 Patient). 14 Patienten wurden aufgrund einer fehlenden Einverständniserklärung oder fehlendem Fallpatienten nicht eingeschlossen.

Acht Fall-Kontroll-Paare wurden nachträglich aufgrund einer bekannten Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von unter 50% ausgeschlossen.

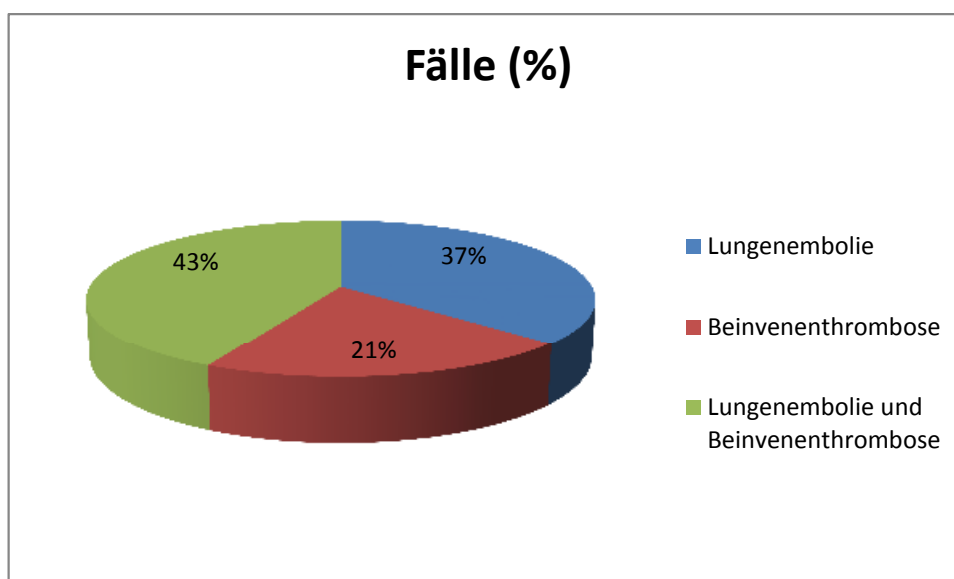
Tabelle 4: Baselinecharakteristika von Fall- und Kontrollpatienten

| | Fall n=82 | Kontrolle n=82 | p-Wert |
|-------------------------|--------------|-------------------|--------|
| Alter – Jahre | 57 ± 17 | 56 ± 17 | 0,864 |
| BMI - kg/m ² | 27,6 ± 4,5 | 27,5 ± 4,4 | 0,817 |
| Weiblich - n (%) | 40 (49) | 40 (49) | 1,0 |

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen identisch. In Durchschnittsalter und -BMI waren beide Gruppen ähnlich. Das durchschnittliche Alter der Fall- und Kontrollgruppe lag bei 57 ± 17 Jahren in der Fall- und 56 ± 17 Jahren in der Kontrollgruppe. Der Body-Maß-Index war bei den Fallpatienten im Mittel bei $27,6 \pm 4,5$ kg/m², bei den Kontrollen $27,5 \pm 4,4$ kg/m² (Tabelle 4).

In der Fallgruppe hatten 21% (n=17) der Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose, 37% (n=30) der Patienten eine Lungenembolie und 43% (n=35) der Patienten sowohl eine Beinvenenthrombose als auch eine Lungenembolie (Abbildung 5).

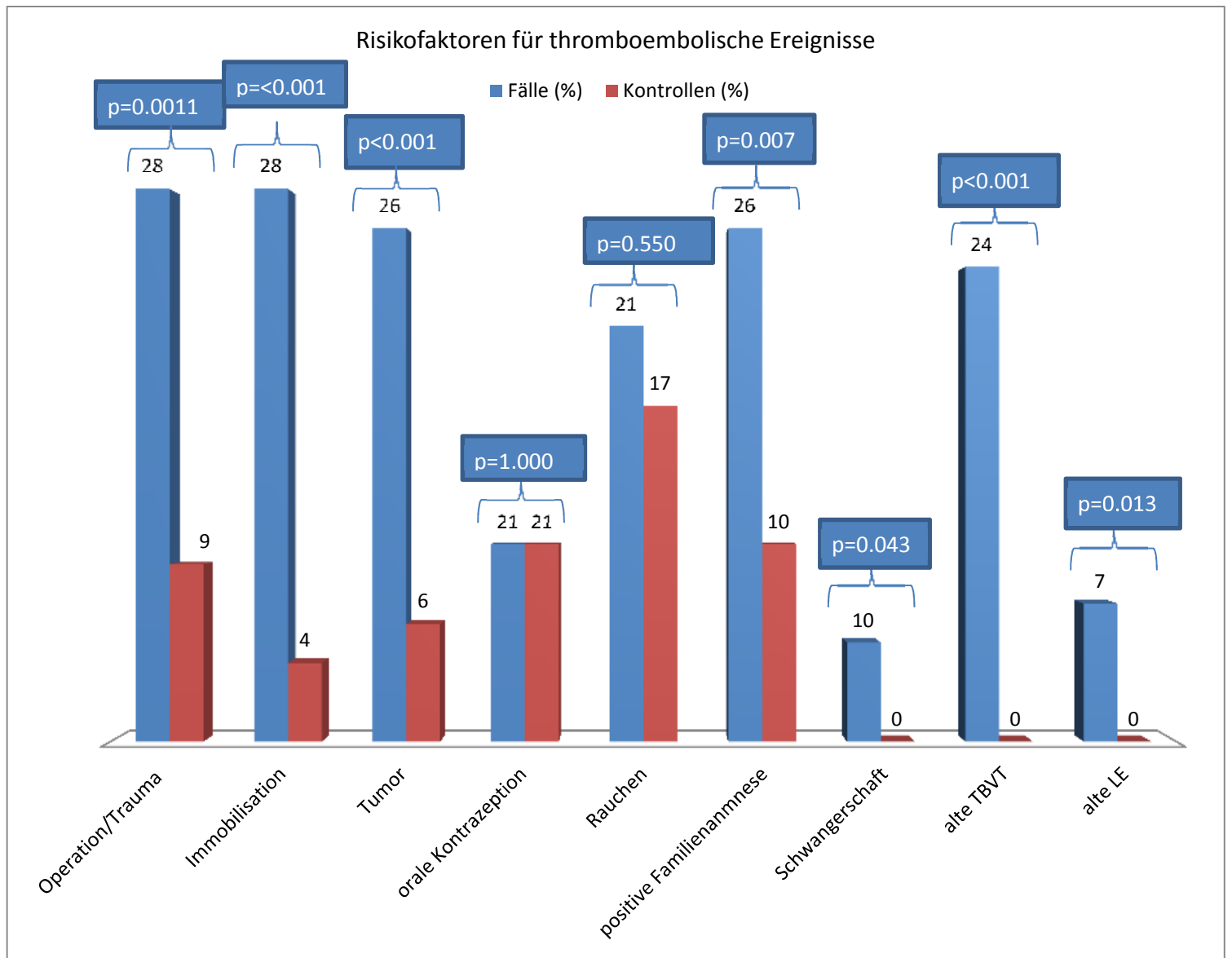
Abbildung 5: Häufigkeit von Beinvenenthrombose und Lungenembolie in der Fallgruppe



Je zwei Patienten der Fall- und Kontrollgruppe waren während der Polygraphie sauerstoffpflichtig.

Beim Vorhandensein der meisten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant (Abbildung 6). 28% (n=23) der Patienten mit Lungenembolie/Beinvenenthrombose hatten eine Operation oder ein Trauma in den letzten drei Monaten, in der Kontrollgruppe waren es nur 9% (n=7, $p=0,001$). 28% (n=23) der Fallpatienten, aber nur 4% (n=3) der Kontrollpatienten waren immobilisiert ($p<0,001$) und 26% (n=21) der Fälle im Vergleich zu 6% (n=5) der Kontrollen hatten ein Malignom ($p<0,001$). Eine positive Familienanamnese hatten 26% (n=21) der Fall- und 10% (n=8) der Kontrollpatienten ($p=0,007$). Anamnestisch bereits eine Beinvenenthrombose oder Lungenembolie hatten 24% (n=20) beziehungsweise 7% (n=6) der Fallpatienten und kein Patient aus der Vergleichsgruppe ($p<0,001$ bzw. 0,013). Orale Kontrazeptiva nahmen in beiden Gruppen 21% (n=8) der Patientinnen ein ($p=1,000$). Schwangere waren nur in der Fallgruppe (10% der Frauen, n=4, $p=0,043$). Keinen signifikanten Unterschied gab es bei der Anzahl der Raucher (21%, n=17 zu 17%, n=14 der Patienten, $p=0,550$).

Abbildung 6: Verteilung der Risikofaktoren für Thrombosen und -embolien in Fall- und Kontrollgruppe



Was kardiale und pulmonale Komorbiditäten (Tabelle 5) betrifft, waren beide Gruppen vergleichbar, die Kontrollgruppe hatte sogar mehr Nebenerkrankung als die Fallgruppe. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nur in der Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung signifikant. Einen arteriellen Hypertonus hatten 31 Patienten (40%) der Fall- und 38 der Kontrollgruppe (49%; $p=0,257$). Die hypertensive Herzerkrankung hatten drei Patienten (6%) ohne Thromboembolie im Vergleich zu sieben Patienten (13%) mit einer solchen ($p=0,185$). Eine koronare Herzkrankheit hatten deutlich mehr Kontrollen ($n=23$, 29%) als Fälle ($n=10$, 13%; $p=0,011$). Fünf Patienten mit Lungenembolie/Thrombose hatten eine Pneumonie (9%), wohingegen nur ein Patient der Vergleichsgruppe eine solche hatte (2%; $p=0,093$). Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung gab es in der Fallgruppe drei Mal (4%) und in der Kontrollgruppe acht Mal (10%, $p=0,118$).

Tabelle 5: Komorbiditäten

| Komorbidität | Fall n=82 | Kontrolle n=82 | p-Wert |
|---|--------------|-------------------|--------|
| Art. Hypertonie - n (%) | 31 (40)** | 38 (49)** | 0,257 |
| KHK - n (%) | 10 (13)** | 23 (29)** | 0,011 |
| Hypertensive Herzerkrankung - n (%) | 7 (13)* | 3 (6)* | 0,185 |
| COPD - n (%) | 3 (4)** | 8 (10)** | 0,118 |
| Pneumonie - n (%) | 5 (9)* | 1 (2)* | 0,093 |
| Sinusrhythmus – n (%) | 71 (90)** | 63 (80)** | 0,306 |
| Permanentes Vorhofflimmern – n (%) | 5 (6)** | 12 (15)** | 0,306 |
| Intermittierendes Vorhofflimmern – n (%) | 2 (3)** | 2 (3)** | 0,306 |
| Schrittmacher – n (%) | 1 (1)** | 2 (3)** | 0,306 |

* Daten von 55 Patienten verfügbar

** Daten von 79 Patienten verfügbar

Der vorherrschende Herzrhythmus war in Fall- (n=71, 90%) und Kontrollgruppe (n=63, 80%) der Sinusrhythmus. 6% (n=5) der Fälle und 15% (n=12) der Kontrollen hatten ein permanentes Vorhofflimmern, ein intermittierendes Vorhofflimmern gab es in beiden Gruppen jeweils zweimal (3%). In der Gruppe mit Thromboembolie war ein Schrittmacherpatient (1%), in der Gruppe ohne Thrombose waren es zwei Patienten mit Schrittmacher (3%). Insgesamt gesehen unterschied sich der Rhythmus in beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,306$, vgl. Tabelle 5).

Der durchschnittliche pulmonal-arterielle Druck war mit $38.2\text{mmHg} \pm 17.7$ in der Fallgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit $27.0\text{mmHg} \pm 6.5$ ($p=0.057$). Der mittlere Kohlendioxid-Partialdruck war in der Fallgruppe bei $40.3\text{mmHg} \pm 7.2$, in der Kontrollgruppe bei $36.9\text{mmHg} \pm 3.1$ ($p=0.021$). Der Sauerstoffpartialdruck war im Mittel bei $53.9\text{mmHg} \pm 21.2$ in der Fall- und bei $71.6\text{mmHg} \pm 10.9$ in der Kontrollgruppe ($p<0.001$, vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Blutgasanalyse und pulmonal-arterieller Druck*

| | Fall | Kontrolle | p-Wert |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|---------|
| O ₂ -Partialdruck – mmHg | 53,9 ± 21,2** | 71,6 ± 10,9*** | p<0,001 |
| CO ₂ -Partialdruck - mmHg | 40,3 ± 7,2**** | 36,9 ± 3,1***** | 0,021 |
| Pulmonalarterieller Druck - mmHg | 38,2 ± 17,7† | 27,0 ± 6,5‡ | 0,057 |

* Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

** Daten von 37 Patienten verfügbar

*** Daten von 28 Patienten verfügbar

**** Daten von 38 Patienten verfügbar

***** Daten von 29 Patienten verfügbar

† Daten von 38 Patienten verfügbar

‡ Daten von 10 Patienten verfügbar

Viele Patienten in beiden Gruppen nahmen Antikoagulantien (Tabelle 7) ein. Dabei handelte es sich bei den meisten Patienten um Heparin (n=63, 79% in der Fallgruppe, n=31, 43% bei den Kontrollen). Marcumar nahmen 7 Fall- (9%) und 5 Kontrollpatienten ein (7%). Der Unterschied in der Antikoagulation war signifikant ($p<0.001$). Andere Blutgerinnungshemmer oder eine Kombination aus mehreren Medikamenten gab es in der Fallgruppe einmal (1%), in der Kontrollgruppe vier Mal (8%).

Tabelle 7: Antikoagulation

| Antikoagulantien | Fall* | Kontrolle** | p-Wert |
|------------------|---------|-------------|---------|
| Heparin - n (%) | 63 (79) | 31 (43) | p<0,001 |
| Marcumar – n (%) | 7 (9) | 5 (7) | p<0,001 |
| Andere – n (%) | 1 (1) | 4 (8) | p<0,001 |

* Daten von 80 Patienten verfügbar

** Daten von 72 Patienten verfügbar

Was schlafbezogene Symptome (Tabelle 8) betraf, war die Anzahl der Schnarcher mit 68% (n=55) vs. 62% (n=50, $p=0,411$) in beiden Gruppen ähnlich. Die subjektiv erlebte Tagesschläfrigkeit, mittels Epworth Sleepiness Scale ermittelt, war bei den Fallpatienten niedriger ($4,9 \pm 3,2$ Punkte) als bei den Kontrollpatienten ($6,0 \pm 4,5$ Punkte, $p=0,071$).

Tabelle 8: schlafbezogene Symptome in Fall- und Kontrollgruppe

| Symptome | Fall n=82 | Kontrolle n=82 | p-Wert |
|--------------------|--------------|-------------------|--------|
| Schnarchen - n (%) | 50 (62)* | 55 (68)* | 0,411 |
| ESS-Score - Punkte | 4,9 ± 3,2 | 6,0 ± 4,5** | 0,071 |

* Daten von 81 Patienten verfügbar

** Daten von 77 Patienten verfügbar

± Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung

6.2 Prävalenz und Schweregrad schlafbezogener Atmungsstörungen

Die Ergebnisse der Polygraphie (Tabelle 9) zeigen einen signifikant höheren RDI in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe ($17,8 \pm 17,9/h$ vs. $12,4 \pm 15,2/h$; $p=0,039$). Es zeigte sich ein Trend zu mehr Sauerstoffentsättigungen in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($12,0 \pm 17,0/h$ vs. $9,6 \pm 15,0 /h$; $p=0,349$). Die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung war bei den Fällen und in der Kontrollgruppe ähnlich ($93,8 \pm 2,8\%$ vs. $94,0 \pm 2,7 \%$; $p=0,578$ bzw. $78,5 \pm 12,2 \%$ vs. $81,1 \pm 9,7 \%$; $p=0,125$).

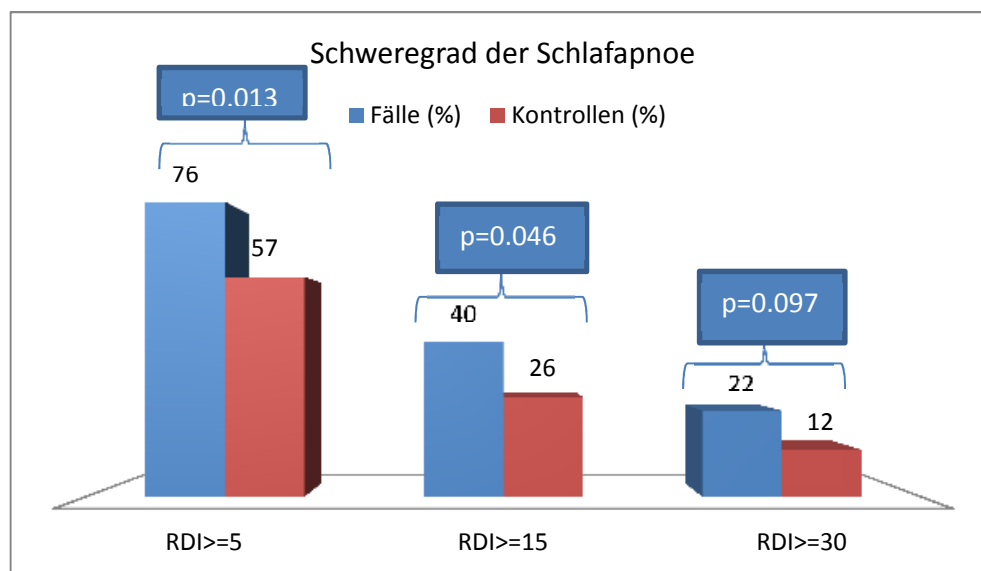
Tabelle 9: Ergebnisse der Polygraphie*

| Parameter | Fall n=82 | Kontrolle n=82 | p-Wert |
|-------------------------------|--------------|-------------------|--------|
| RDI - /h | 17,8 ± 17,9 | 12,4 ± 15,2 | 0,039 |
| ODI - /h | 12,0 ± 17,0 | 9,6 ± 15,0 | 0,349 |
| Mittlere SaO ₂ - % | 93,8 ± 2,8 | 94,0 ± 2,7 | 0,578 |
| Minimale SaO ₂ - % | 78,5 ± 12,2 | 81,1 ± 9,7 | 0,125 |

* Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung

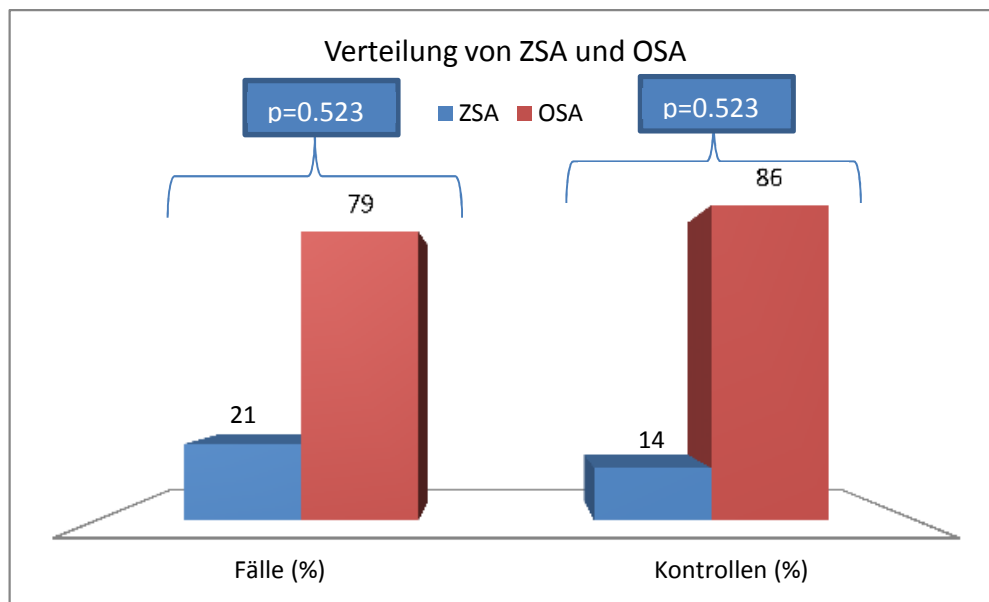
Der RDI-cut-off bei der Diagnostik einer Schlafapnoe lag bei fünf pro Stunde Aufzeichnungszeit. Von den 82 Fallpatienten hatten 62 (76%) eine mindestens leichtgradige Schlafapnoe, von den 82 Kontrollpatienten nur 47 Patienten (57%; $p=0,013$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch in der Prävalenz einer mindestens mittelgradigen ($RDI \geq 15$) Schlafapnoe. In der Fallgruppe hatten 40% ($n=33$) der Patienten einen RDI von 15 oder mehr, bei den Kontrollen nur 26% ($n=21$) der Patienten ($p=0,046$). Auch von einer schweren ($RDI \geq 30$) Schlafapnoe waren in der Fallgruppe mit 18 Patienten (22%) mehr betroffen als in der Vergleichsgruppe mit 10 Patienten (12%). Der Unterschied hier war jedoch nicht signifikant ($p=0,097$, Abbildung 7).

Abbildung 7: Schweregrad einer Schlafapnoe in Fall- und Kontrollgruppe



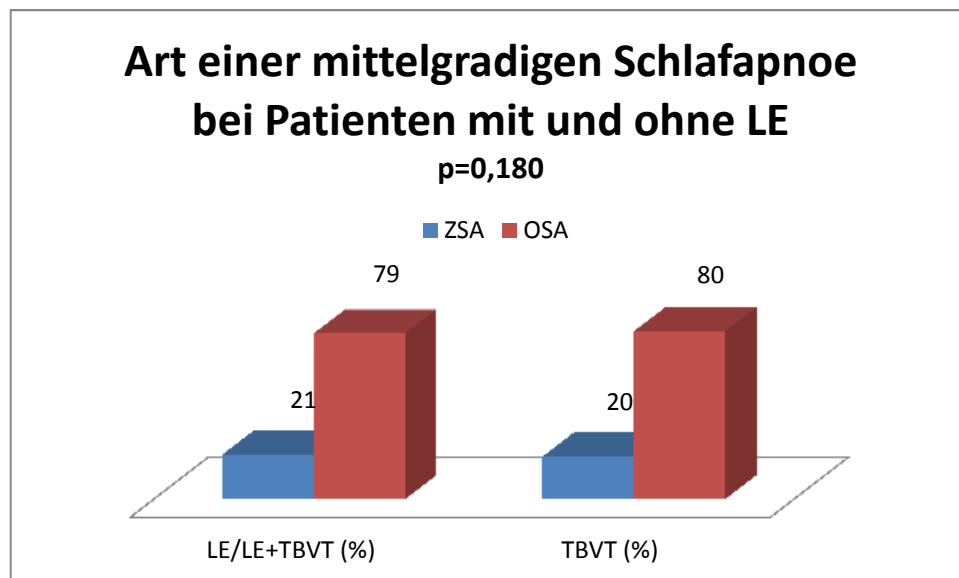
Von den Patienten mit einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe hatten in der Fallgruppe 79% (n=26) eine obstruktive und 21% (n=7) eine zentrale Schlafapnoe. In der Kontrollgruppe hatten 86% (n=18) der Patienten eine obstruktive und 14% (n=3) eine zentrale nächtliche Atmungsstörung ($p=0.523$; Abbildung 8). Insgesamt waren es 13 Fallpatienten (16%) mit einer mittelgradigen obstruktiven Schlafstörung und 9 (11%) Vergleichspatienten mit einer solchen ($p=0,735$).

Abbildung 8: Anteil einer zentralen und obstruktiven Störung bei den Patienten mit einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe in Fall- und Kontrollgruppe



Eine zentrale Schlafapnoe trat bei Patienten, die eine Lungenembolie mit oder ohne Beinvenenthrombose hatten nicht deutlich häufiger ($n=8$, 12%) auf als bei Patienten die nur eine Beinvenenthrombose ($n=2$, 12%) hatten. Die obstruktive Schlafapnoe war bei Patienten mit Lungenembolie häufiger ($n=38$, 58%) als in der Vergleichsgruppe ohne Lungenembolie ($n=8$, 47%). Eine mindestens mittelgradige obstruktive Schlafapnoe war bei Lungenembolie-Patienten ähnlich häufig ($n=22$, 79%) wie bei Patienten mit nur tiefer Beinvenenthrombose ($n=4$, 80%). Auch eine mittelgradige zentrale Schlafapnoe war unabhängig vom Vorkommen einer Lungenembolie (21% mit LE, 20% ohne, $p=0,180$) gleich häufig (vgl. Abb. 9). Eine schwere Schlafapnoe hatten 14 Patienten, die auch eine Lungenembolie hatte. Davon waren 71% ($n=10$) obstruktiv und 29% ($n=4$) zentral. Prozentual ähnlich war das Vorkommen einer schweren obstruktiven und zentralen Schlafapnoe bei den Patienten, die nur eine Beinvenenthrombose hatten (75%, $n=3$ vs. 25%, $n=1$, $p=0,486$).

Abbildung 9: Art einer mittelgradigen Schlafapnoe bei Patienten mit Lungenembolie und bei Patienten mit ausschließlich tiefer Beinvenenthrombose

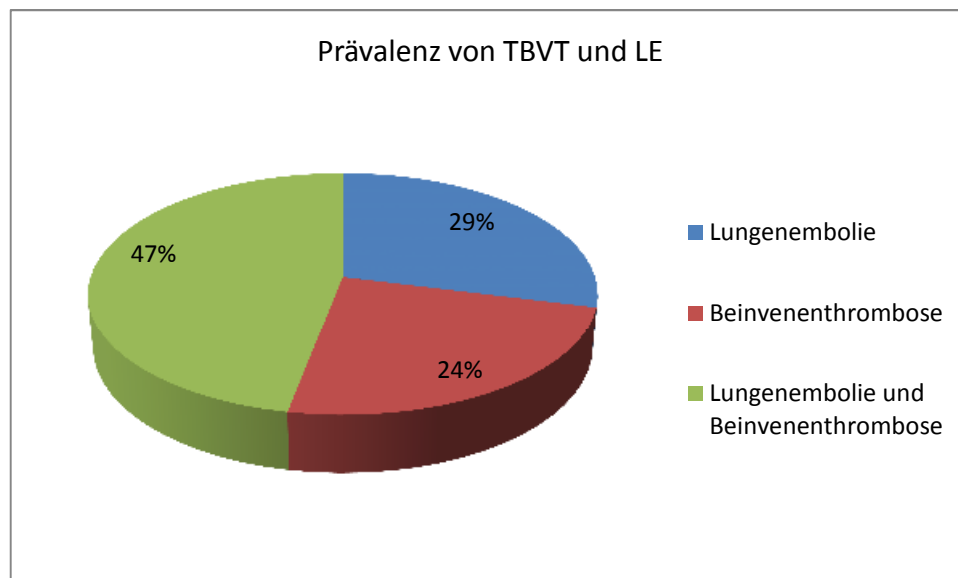


6.3 Subanalyse der Patienten ohne prädisponierende Faktoren

Da sich beide Gruppen im Hinblick auf für thromboembolische Ereignisse prädisponierende Faktoren signifikant unterschieden, führten wir eine Subanalyse mit Ausschluss der wichtigsten Risikofaktoren durch. Bei dieser betrachteten wir nur Fall-Kontroll-Paare, bei denen keiner von beiden eine Operation oder Trauma, ein Tumorleiden, eine positive Familienanamnese für thromboembolische Erkrankungen hatte, immobilisiert war oder Ovulationshemmer einnahm.

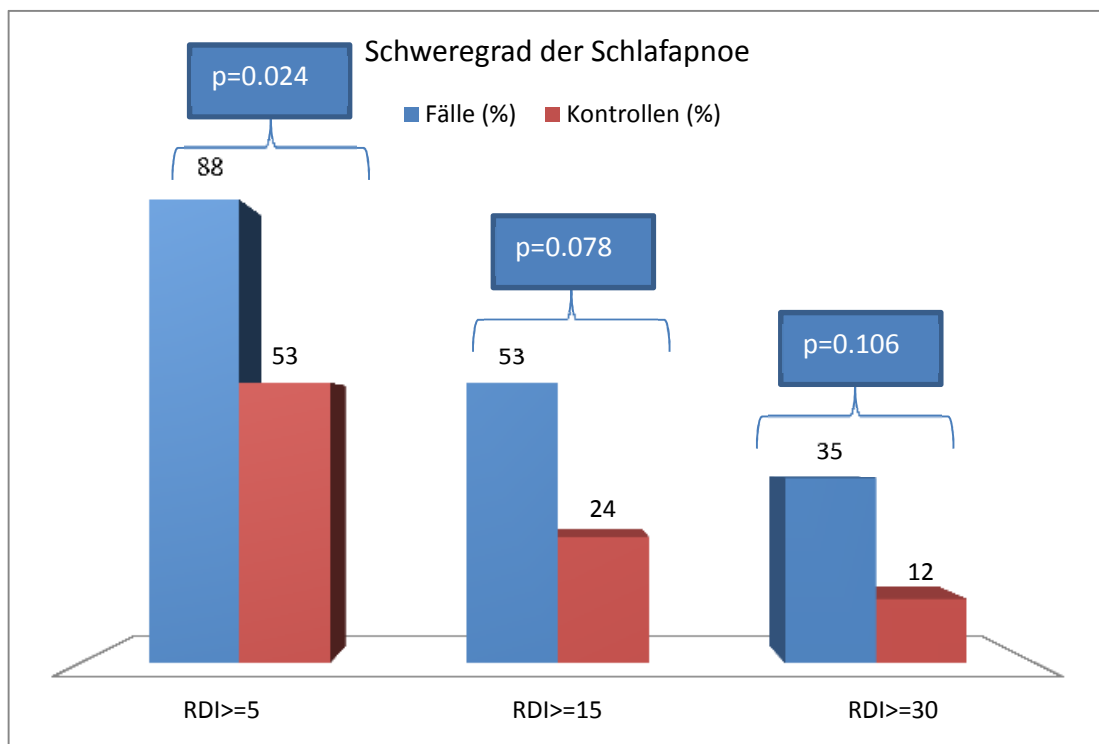
Diese Analyse umfasste 17 Fall-Kontroll-Paare. Davon hatten 24% (n=4) der Fallpatienten eine Beinvenenthrombose, 29% (n=5) eine Lungenembolie und 47% (n=8) der Patienten sowohl eine Beinvenenthrombose als auch eine Lungenembolie (Abbildung 10).

Abbildung 10: Prävalenz von Beinvenenthrombose und Lungenembolie bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren



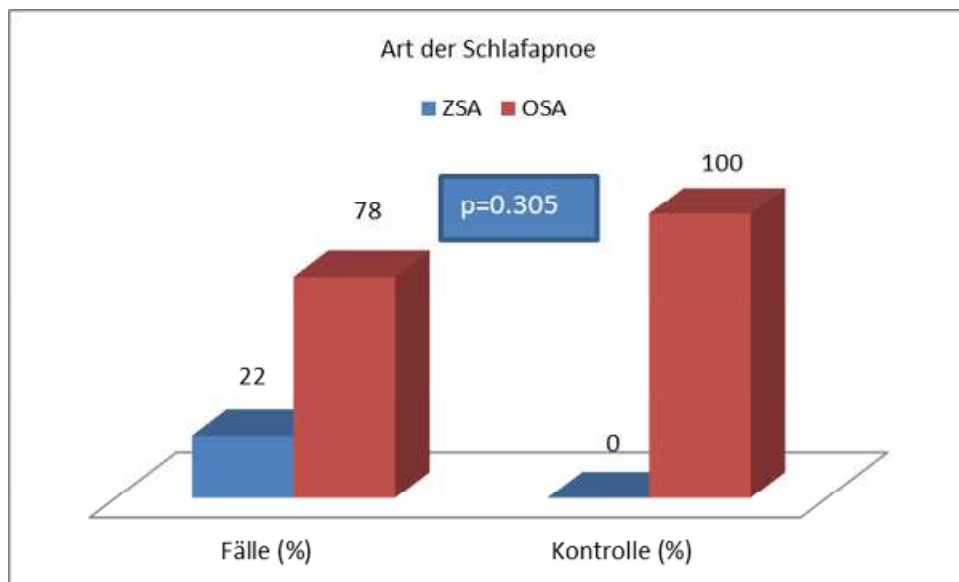
Eine leichtgradige Schlafapnoe stellten wir in der Fallgruppe mit 88% (n=15) versus 53% (n=9) in der Vergleichsgruppe signifikant häufiger fest ($p=0,024$). Auch die Prävalenz einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,078$). 53% (n=9) der Patienten mit Lungenembolie/Beinvenenthrombose gegenüber 24% (n=4) hatten einen RDI von über 15/h. Auch eine schwere Schlafapnoe trat in der Fallgruppe (35%, n=6) häufiger auf als in der Kontrollgruppe (12%, n=2). Es ergab sich hier aber kein signifikanter Unterschied ($p=0,106$; Abbildung 11).

Abbildung 11: Schweregrad einer Schlafapnoe bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren



Bei Patienten mit einer mittelgradigen Schlafapnoe war die Ursache bei allen Kontrollen obstruktiv (n=4, 100%), bei den Fällen in 78% (n=7) obstruktiv, in 22% (n=2) zentral (p=0.305, Abbildung 12).

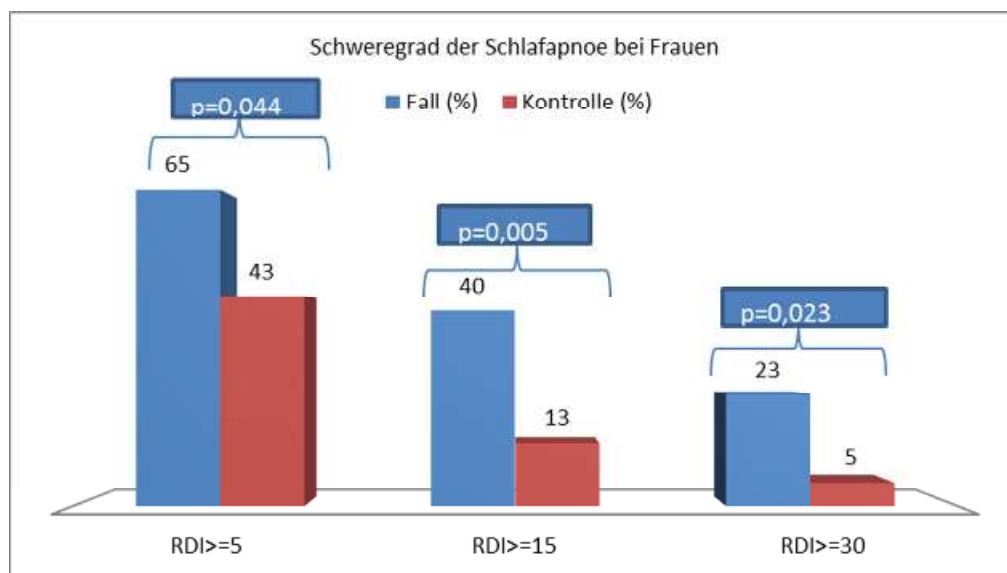
Abbildung 12: Art der Schlafapnoe bei Patienten mit einer mittelgradigen Schlafapnoe



6.4 Geschlechtsspezifische Subanalyse

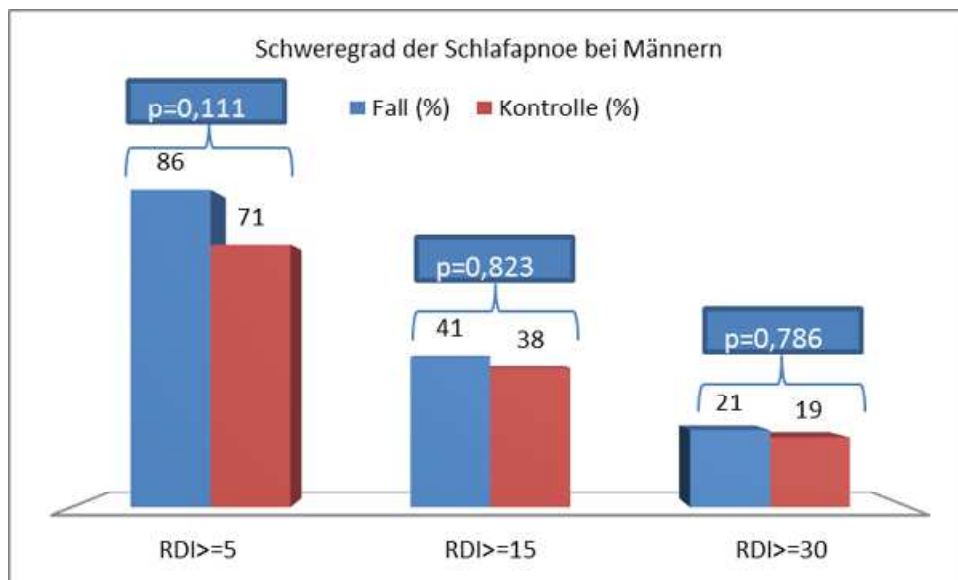
In einer weiteren, geschlechtsspezifischen, Subanalyse zeigte sich eine erhöhte Prävalenz einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei Frauen der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den Männern gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Bei den Frauen lag die Prävalenz einer mindestens leichtgradigen Schlafapnoe bei 65% (n=26) in der Fallgruppe, 43% (n=17) in der Kontrollgruppe ($p=0,044$). Eine mindestens mittelgradige Schlafapnoe hatten 40% (n=16) der Frauen mit Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie im Vergleich zu 13% (n=5) der Kontrollgruppe ($p=0,005$). Eine schwere Schlafapnoe hatten 23% (n=9) der Frauen in der Fallgruppe und nur 5% (n=2) der Frauen in der Vergleichsgruppe ($p=0,023$, Abbildung 13).

Abbildung 13: Schweregrad der Schlafapnoe bei Frauen



Bei den Männern hatten 86% (n=36) mit thromboembolischem Ereignis eine leichtgradige Schlafapnoe, 71% (n=30) ohne ein solches eine leichtgradige Schlafapnoe (p=0,111). 41% (n=17) der Fallgruppe hatten eine mittelgradige schlafbezogene Atmungsstörung im Vergleich zu 38% (n=16) aus der Vergleichsgruppe (p=0,823). Eine schwere Schlafapnoe lag in der Fallgruppe nur bei 21% (n=9) vor, in der Kontrollgruppe nur bei 19% (n=8, p=0,786; Abbildung 14).

Abbildung 14: Schweregrad der Schlafapnoe bei Männern



6.5 Multivariate Regressionsanalyse mit Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren

In einer multivariaten schrittweise Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass eine mindestens mittelgradige ($RDI \geq 15$) Schlafapnoe unabhängig mit dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses verknüpft war (Odds Ratio für $RDI \geq 15 = 2,28$ 95%-Konfidenzintervall 1,08-4,85; $p=0,024$). Auch die Tumorerkrankung (Odds Ratio 4,25 95%-Konfidenzintervall von 1,40-12,91, $p=0,003$) und die Immobilisation (Odds Ratio 7,67 95%-Konfidenzintervall von 2,04-28,91, $p<0,001$) waren unabhängig mit dem Auftreten einer Lungenembolie/Beinvenenthrombose verknüpft. Wohingegen andere bereits bekannte prädisponierende Faktoren wie Zustand nach Operation oder Trauma oder eine positive Familienanamnese in unserem Patientenkollektiv nicht unabhängig mit dem Auftreten einer thromboembolischen Komplikation verbunden waren.

Bei Frauen gibt es eine signifikante Assoziation von schlafbezogener Atmungsstörung und Lungenembolie beziehungsweise Beinvenenthrombose (Odds Ratio 4,14, 95%-Konfidenzintervall 1,05-16,36, $p=0,042$), die wir für Männer nicht nachweisen konnten (Odds Ratio 1,55, 95%-Konfidenzintervall 0,57-4,21, $p=0,391$).

7. Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnten wir mit unserer Studie⁵⁰ die Vermutung, dass bei Patienten mit Lungenembolie oder Beinvenenthrombose eine erhöhte Prävalenz einer schlafbezogenen Atmungsstörung besteht, bestätigen. Die Prävalenz in der Fallgruppe lag bei 76%.

In einem überwiegend im Krankenhaus rekrutierten Kontrollkollektiv lag die Prävalenz einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit 57% deutlich unter der Prävalenz in der Fallgruppe.

Die Prävalenz einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe lag in der Fallgruppe bei 40%, in der Kontrollgruppe nur bei 26%. Davon hatten die meisten Patienten eine obstruktive Schlafstörung.

Eine mittelgradige Schlafapnoe ist neben bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse wie Immobilisation und Malignomerkrankungen unabhängig mit dem Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien assoziiert.

In einer Subanalyse ohne Patienten mit Risikofaktoren war die Prävalenz einer mindestens leichtgradigen Schlafapnoe bei 79% in der Fallgruppe.

Bei Frauen mit Lungenembolie und/oder tiefer Beinvenenthrombose ist die Prävalenz einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe signifikant höher als in einer Vergleichsgruppe, unabhängig von bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse. Bei Männern konnten wir diesen Zusammenhang nicht nachweisen.

Der Anteil der Patienten mit einer Schlafapnoe war bei Patienten, die eine Lungenembolie hatten, nicht höher als bei Patienten, die ausschließlich eine tiefe Beinvenenthrombose hatten.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Prävalenz einer mindestens leichtgradigen schlafbezogenen Atmungsstörung war

in der Fallgruppe mit 76% signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 57%. Auch eine mindestens mittelgradige Schlafapnoe lag in der Fallgruppe mit 40% signifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe mit 26%. Wahrscheinlich aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer schweren Schlafapnoe konnten wir in dieser Gruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe feststellen.

Wir fanden eine unabhängige Assoziation von einer mindestens mittelgradigen Schlafapnoe mit dem Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen/Lungenembolien.

Unsere Studie⁵⁰ umfasste vor allem Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung, welche an sich schon ein erhöhtes Risiko für eine Schlafapnoe darstellen könnten. Das häufigere, aber nicht signifikant häufigere, Vorkommen von Komorbiditäten, die mit einer Schlafapnoe assoziiert sein können, in der Vergleichsgruppe, bekräftigt unser Ergebnis noch weiter. Eine Antikoagulantientherapie gab es in unserer Studie⁵⁰ in der Fallgruppe signifikant häufiger. Jedoch wurde diese zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfasst, was bedeutet, dass dies nach Therapiebeginn der Thromboembolie war. Die Therapie sowohl der Beinvenenthrombose als auch der Lungenembolie umfasst einen sofortigen Beginn mit Antikoagulanzen⁴². Das impliziert, dass in der Fallgruppe die Therapie mit Blutgerinnungshemmern bei den meisten Patienten erst nach Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses begonnen worden sein könnte, was die Aussagekraft dieser Analyse einschränkt.

Die hohe Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten in beiden Gruppen zeigt sich auch im Auftreten schlafbezogener Symptome. Beide Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich. Es zeigte sich keine gesteigerte Tagesmüdigkeit im Epworth Score, der in beiden Gruppen durchschnittlich unter 10 Punkten lag. Trotz der höheren Anzahl der Schlafapnoeiker in der Fallgruppe war die subjektiv erlebte Tagesschläfrigkeit in der Kontrollgruppe minimal höher. Arzt et al. haben bereits gezeigt, dass bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen die subjektiv erlebte Tagesmüdigkeit geringer ist als in der Normalbevölkerung^{46,47}. Auch die Anzahl der Schnarcher war in beiden Gruppen ähnlich. Bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Studie bestand kein Zusammenhang zwischen Symptomen, die auf eine Schlafapnoe hindeuten könnten, und der tatsächlichen Existenz einer solchen.

Da zu wenige unserer Patienten eine vorbekannte angeborene Gerinnungsstörung hatten und wir keine Blutuntersuchungen auf hämostatische Veränderungen durchführten, konnten wir keine Aussage darüber machen, ob die Häufigkeit einer Schlafapnoe bei diesen Patienten größer ist als in einer Vergleichsgruppe.

Insgesamt gesehen, konnten wir die Ergebnisse aus den drei vorherigen Studien mit einem verbesserten Studiendesign bestätigen^{40,39,41}.

Bosanquet et al. fanden bei 840 Patienten mit TBVT nur in 15,5% der Fälle eine obstruktive Schlafapnoe⁴¹. In unserer Studie⁵⁰ betrug die Prävalenz der OSA bei den Patienten mit TBVT 54%, bei Patienten, die ausschließlich eine TBVT hatten bei 47%. Ein Grund für diesen Unterschied könnte die Diagnosestellung mithilfe von Akten und ohne Polygraphie bei Bosanquet sein, wodurch bei einigen Patienten eine Schlafapnoe möglicherweise nicht diagnostiziert worden sein könnte. Bei den Patienten mit einer mittelgradigen Schlafapnoe hatten 16% eine obstruktive Schlafapnoe, bei Arnulf et al. waren es mit 63% der Patienten mit TBVT/LE und einer mittelgradigen Schlafapnoe³⁹ deutlich mehr Patienten mit einer Schlafapnoe. Jedoch sind auch diese Ergebnisse aufgrund eines unterschiedlichen Studiendesigns nicht mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Weder Arnulf et al. noch Bosanquet et al. hatten eine prospektive Kontrollgruppe. Auch Ambrosetti et al., die OSA-Patienten auf TBVT und LEs screenen, rekrutierten keine Kontrollgruppe⁴⁰. Letztere erfassten bei ihren Patienten zwar die demographischen Faktoren – Alter, BMI, Geschlecht – verglichen diese aber nicht mit einer Vergleichsgruppe. Die Studienteilnehmer waren dort überwiegend männlich, im Durchschnitt älter als 60 Jahre und hatten zudem einen BMI von durchschnittlich 34,4 kg/m². Dadurch konnte ein sicherer Zusammenhang mit einem thromboembolischen Ereignis nicht nachgewiesen werden, da die hohe Prävalenz einer OSA auch auf eine erhöhte Prävalenz prädisponierender Faktoren zurückzuführen sein könnte. Die prädisponierenden Faktoren für Thromboembolien wurden dort nicht erfasst. Notiert wurden jedoch mit schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziierte Komorbiditäten, COPD, Hypertonie und KHK, wobei viele Studienteilnehmer zumindest eine davon hatten. Auch in der französischen Studie war das Patientenkollektiv nicht repräsentativ bezüglich der drei wichtigsten Risikofaktoren für eine Schlafapnoe. Prädisponierende Faktoren für

Embolien/Thrombosen wurden hier jedoch auch erfasst. Dort hatten nur wenige Patienten Komorbiditäten, die mit einer Schlafapnoe einhergehen können. Bosanquet et al. hatten zwar in ihrem Studiendesign eine Kontrollgruppe, diese bestand jedoch aus Patienten mit TBVT, aber ohne eine obstruktive Schlafapnoe. Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und KHK wurden ebenso erfasst wie der BMI. Die Fallgruppe hatte mehr Komorbiditäten und einen höheren BMI. Ein sicherer Zusammenhang zwischen thromboembolischem Ereignis und Schlafapnoe kann dadurch auch hier nicht nachgewiesen werden⁴¹. Die Diagnose der Schlafapnoe erfolgte bei Arnulf et al. mittels Polysomnographie³⁹. Bei Ambrosetti et al. wurden Patienten mit einer OSA nur dann auf eine TBVT gescreent, wenn sie klinische Zeichen einer Thrombose aufwiesen, klinisch latente Thrombosen wurden in dieser Studie nicht erfasst⁴⁰. Die Prävalenz einer Thromboembolie bei diesen Patienten liegt daher möglicherweise höher. Die Diagnose der Schlafapnoe erfolgte bereits vor der Rekrutierung in einer Schlafklinik.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine sichere Aussage zur Assoziation zwischen Lungenembolie/Beinvenenthrombose ohne Rekrutierung einer Kontrollgruppe aus demselben klinischen Umfeld nicht möglich ist, da die Prävalenz einer Schlafapnoe im Krankenhaus immer erhöht ist. Unsere Studie⁵⁰ ist daher die erste Studie, die einen Zusammenhang nachweisen konnte, da wir sowohl Risikofaktoren für Thromboembolien und Schlafapnoe, als auch Komorbiditäten erfassten und zwischen einer Fall- und einer Kontrollgruppe verglichen. Unsere beiden Gruppen waren bezüglich Schlafapnoe-assoziiierter Charakteristika gleich. Durch eine Subanalyse an Patienten ohne für Thrombosen prädisponierende Faktoren sowie in der multivariaten Analyse, die andere Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse berücksichtigte, konnten wir widerlegen, dass die erhöhte Prävalenz einer Schlafapnoe in der Fallgruppe auf das Vorhandensein eben dieser Faktoren zurückzuführen ist. Wobei diese Subanalyse durch die geringe Patientenzahl limitiert ist. Durch die erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten in der Kontrollgruppe wird unser Ergebnis sogar noch bestärkt.

Der mittlere pulmonal-arterielle Druck war in der Fallgruppe mit 38.2 mmHg deutlich erhöht, ab einem Druck von 20 mmHg spricht man von einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Sowohl eine Lungenembolie⁴⁸ als auch eine Schlafapnoe können allein mit

einer solchen assoziiert sein⁴⁹. Der erhöhte pulmonal-arterielle Druck in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (27,0 mmHg) kann seine Ursache sowohl in der Prävalenz der Lungenembolien als auch in der erhöhten Prävalenz der Schlafapnoe in der Fallgruppe haben.

Die in mehreren Studien beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen bei einer obstruktiven Schlafapnoe die eine Thromboembolie begünstigen^{38,36}, scheinen sich in unserer Studie⁵⁰ zu bestätigen. In unserer Studie scheint eine Beinvenenthrombose eher mit einer obstruktiven Schlafapnoe, eine Lungenembolie eher mit einer zentralen Schlafapnoe assoziiert zu sein. Da der Unterschied aber nicht signifikant ist und die Patientenzahl mit einer zentralen Schlafapnoe eher gering war, können wir diesen Zusammenhang nicht mit Sicherheit bestätigen.

Bei Frauen ist eine schlafbezogene Atmungsstörung unabhängig mit einem erhöhten Risiko für eine Thromboembolie assoziiert, was für Männer nicht bestätigt werden konnte. Eine Ursache hierfür die von Faulx et al. beschriebene verminderte Endothel-abhängige Vasodilatation bei Frauen sein⁵¹.

Wir konnten mit unserer Studie⁵⁰ eine Assoziation zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und thromboembolischen Ereignissen zeigen. Ob eine Thromboembolie zu einer Schlafapnoe führt oder umgekehrt können wir mit den Ergebnissen unserer Studie nicht sagen.

Deshalb sollte eine nächste Studie eine Kohortenstudie mit bekanntem Schlafapnoe-Status sein, deren Endpunkt die Inzidenz einer Lungenembolie darstellt.

Eine weitere Studie könnte eine Therapiestudie sein. Dabei sollte eine Fallgruppe mit CPAP-Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Therapie bezüglich der Inzidenz einer Lungenembolie untersucht werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667–89.
2. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237–45.
3. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595–607.
4. Yamashiro Y, Kryger MH. Review: sleep in heart failure. *Sleep* 1993;16:513–23.
5. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch. Bronconeumol* 2011;47:143–56.
6. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499–521.
7. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862–5.
8. Grüner S, Prostredna M, Schulte V, et al. Multiple integrin-ligand interactions synergize in shear-resistant platelet adhesion at sites of arterial injury in vivo. *Blood* 2003;102:4021–7.
9. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science* 1964;145:1310–2.
10. Ho WK. Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2010;39:468–74.
11. Xu W, Wang TY, Becker RC. Enfermedades hematológicas: desde dentro del corazón [Hematologic Diseases: From Within the Heart]. *Revista española de cardiología* 2011.

12. Kriz N, Rinder CS, Rinder HM. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin. Lab. Med* 2009;29:159-74.
13. Blann AD. How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol. Haemost. Thromb* 2003;33:445–8.
14. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2011;6:113–6.
15. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:339–52.
16. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann. Intern. Med* 1997;127:895–903.
17. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64–7.
18. Cacciapuoti F. Some considerations about the hypercoagulable states and their treatments. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2011;22:155–9.
19. Reinhardt D, ed. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*, Mit 418 Tabellen ; [das Original jetzt mit CME]. 8th ed. Heidelberg: Springer, 2007. XXI, 2146 S. ISBN: 3540718982.
20. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002;3:27–34.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med* 2000;160:809–15.
22. Penalzoza A, Mélot C, Dochy E, et al. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb. Res* 2007;120:173–9.
23. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hamostaseologie* 2011;31:21–7.

24. Tebbe U, Messer C, Stammwitz E, et al. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt. Erste Ergebnisse des SAMI- Dtsch. Med. Wochenschr 2007;132:1559–66.
25. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336:261–4.
26. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. Stroke 1996;27:401–7.
27. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. Chest 1988;94:1200–4.
28. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur. Respir. J 2000;16:648–52.
29. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJB. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. Chest 2002;121:1541–7.
30. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. J Sleep Res 1996;5:42–50.
31. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1996;153:1972–6.
32. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. Chest 1995;108:625–30.
33. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J. Hypertens 1999;17:61–6.
34. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2000;162:2166–71.

35. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987;258:1183–6.
36. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2000;162:2039–42.
37. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. Circulation 2001;103:2323–7.
38. Rångemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. Sleep 1995;18:188–94.
39. Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne J. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. JAMA 2002;287:2655–6.
40. Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? J. Thromb. Haemost 2004;2:1858–60.
41. Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, et al. Patients With Venous Thromboembolism Appear to Have Higher Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Than the General Population. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2010.
42. European Journal of Vascular Medicine. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, Interdisziplinäre S-2-Leitlinie. Bern: Huber, 2010. 39.
43. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. Chest 1993;103:30–6.
44. Aasm manual for scoring of sleep and associated events, Rules, terminology and technical ... [S.l.]: Amer Academy Of Sleep, 2007.
45. Schulz R, Blau A, Börgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. Eur. Respir. J 2007;29:1201–5.

46. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch. Intern. Med* 2006;166:1716–22.
47. Arzt M, Young T, Peppard PE, et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:e129-34.
48. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J* 2002;20:1559–72.
49. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934–9.
50. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27(6): 1113-1120
51. Arzt M, Luigart R, Schum C, Lüthje L, Koper I, Hecker C, Dumitrascu R, Schulz R. Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism – a prospective nested case-control study. *Pubmed* Januar 2012

9. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. M. Arzt für die Überlassung dieser Arbeit und die umfassende und gute Betreuung während dem klinischen Teil der Studie und während dem Verfassen dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Frau A. Braune und Frau R. Luigart für die Unterstützung und Hilfe bei der klinischen Arbeit und für die Auswertung der Polygraphien.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Eltern, bei Herrn F.-X. Dechant, Frau S. Wunderlich und Frau M. Rieder für die Hilfe beim Schreiben meiner Arbeit.

10. Lebenslauf

Name: Carola Schum
Anschrift: Tannenstr.2;
84518 Garching
Telefon: 0179/1145554;
Email: schcar28@web.de
Geburtsdatum: 17. August 1985
Geburtsort: Burghausen
Nationalität: deutsch

Schulbildung

| | |
|----------------------------|--|
| September 1992 - Juli 1996 | Grundschule Hart a.d. Alz |
| September 1996 - Juni 2005 | Gymnasium der Maria-Ward-Schulstiftung Altötting |
| Juni 2005 | Abitur (Notendurchschnitt 1,6) |

Studium

| | |
|-------------------------------|---|
| Juni - September 2005 | Krankenpflegepraktikum in der Chirurgie am Kreiskrankenhaus Altötting |
| Oktober 2005 - September 2007 | vorklinischer Abschnitt Medizinstudium an der Universität Ulm |
| August 2007 | Physikum (Notendurchschnitt 3,0) |
| seit Oktober 2007 | klinischer Abschnitt Medizinstudium an der Universität Regensburg |

Praktika

| | |
|-----------------------------|---|
| März 2008 | Praxisfamulatur Allgemeinpädiatrie und Kinderkardiologie in Mühldorf a. Inn |
| September 2008 | Famulatur Orthopädie am Falu lasarett (Schweden) |
| September 2009 | Famulatur Pädiatrie im Kreiskrankenhaus Altötting |
| März 2010 | Famulatur Gynäkologie/Geburtshilfe am Universitätsspital Basel (Schweiz) |
| August 2010 - Dezember 2010 | PJ Kinderklinik am Klinikum St. Marien Amberg |

| | |
|----------------------------|--|
| Dezember 2010 – April 2011 | PJ Innere Medizin Stadtspital Triemli, Zürich (Schweiz) |
| April 2011 – Juli 2011 | PJ Chirurgie Kreiskrankenhaus Eggenfelden |
| seit Dezember 2011 | Assistenzärztin Kinderklinik am Klinikum St. Marien Amberg |

Zusatzkurs

| | |
|------------|---|
| April 2010 | „Symptoms, Signs and Interpretation in Pediatrics“ am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München |
|------------|---|

Ehrenamtliche Tätigkeiten

| | |
|----------------|---|
| April/Mai 2004 | Jugend-Übungsleiter-Lehrgang Burgkirchen |
| 2003 - 2010 | Jugend-Übungsleiter Leichtathletik beim TuS Alztal Garching bzw. beim SV Burgweinting |